Über stickstoffhaltige 6- und 7-gliedrige Ringe und die Synthese von m-Di-acetyl-benzol

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

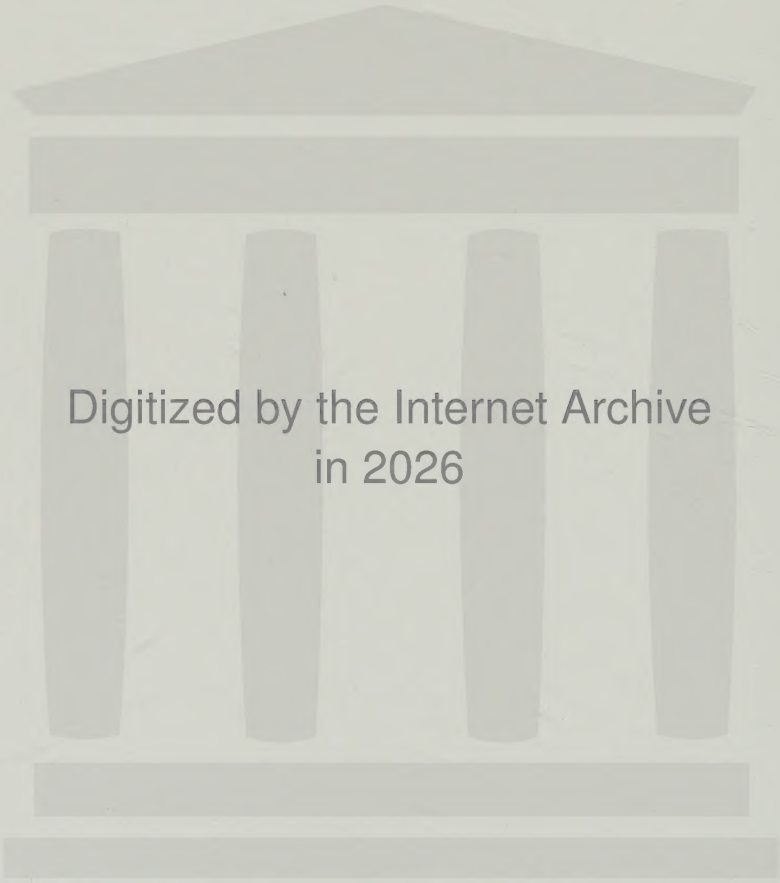
ALFRED STAUB

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A.G.

1937


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0131

Über stickstoffhaltige 6- und 7-gliedrige Ringe und die Synthese von m-Di-acetyl-benzol

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ALFRED STAUB

aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A.G.
1937

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *P. Ruggli* und *H. Rupe.*

Basel, den 22. Juni 1937.

Prof. *Dr. H. Zickendraht.*
Dekan.

Herrn *Alfred Staub* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 22. Juni 1937 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über 6- und 7-gliedrige Ringe und die Synthese von m-Di-acetyl-benzol

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut (Organische Abteilung) der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus Helvetica Chimica Acta
Volumen XIX, Fasciculus Tertius und Quintus; Volumen XX, Fasciculus Quintus.

I. TEIL.

A. Octohydro-lin. m-Benzo-di-pyridin.

Zur linearen Anellierung von Seitenringen an den Benzolkern wählten wir als Ausgangsmaterial ein Kohlenstoffgerüst, das in m-Stellung am Benzolkern zwei dreigliedrige Seitenketten mit Carboxylgruppen am Ende trägt. Ein für diesen Zweck geeignetes Kohlenstoffgerüst sahen wir zunächst in der m-Phenylen-diacrylsäure (I). Diese Säure wurde von *L. Ruzicka, J. B. Buijs* und *M. Stoll*[1]) sowie von *K. Ziegler* und *A. Lüttringhaus*[2]) durch Kondensation von Iso-phtalaldehyd mit Malonsäure dargestellt und von ersteren Autoren als Ester, von letzteren als freie Säure charakterisiert. Kurz darauf wurde sie von uns[3]) aus Isophtalaldehyd mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat sowie aus ω, ω'-Dibrom-m-xylol mittels einer Chlormalonester-Synthese erhalten, doch ist das Malonsäure-Verfahren der früheren Autoren wegen der guten Ausbeute vorzuziehen.

Um die m-Phenylen-diacrylsäure zur linearen Angliederung zweier stickstoffhaltiger Ringe zu benutzen, haben wir sie nitriert; sie nimmt aber, ähnlich der Zimtsäure, nur eine Nitrogruppe im Kern auf[4]), wobei — im Gegensatz zur Zimtsäure — ein einheitliches Produkt (II) erhalten wird. Durch Reduktion dieser 4-Nitro-phenylen-1,3-diacrylsäure (II) wurde die entsprechende Aminosäure (III) er-

[1]) Helv. **15**, 1224 (1932).

[2]) A. **511**, 11 (1934).

[3]) *P. Ruggli* und *A. Staub*, Helv. **17**, 1523 (1934).

[4]) Die p-Nitro-zimtsäure wird bekanntlich bei stärkerer Nitrierung noch in der Seitenkette nitriert, doch zerfällt das Produkt leicht. Vgl. *Friedländer* und *Mähly*, A. **229**, 224 (1885).

halten, und zwar ohne Ringschluss, was auf die trans-Form der Acrylsäuregruppe hinweist.

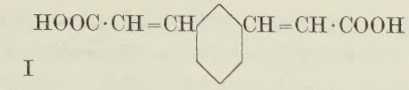
Aus dem Dimethyl-ester der m-Phenylen-diacrylsäure erhält man gleichfalls ein Mono-nitroderivat (IV). Wird dieses bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Nickelkatalysator hydriert, so kommt die Reaktion nach Aufnahme von drei Molekeln Wasserstoff und Bildung des gelben Amino-esters (V) zum Stillstand[1]). Führt man dagegen die Hydrierung in der Wärme (bei 75°) aus, so werden auch die beiden Acrylsäure-Reste hydriert und eine der nun beweglich gewordenen Seitenketten schliesst spontan unter Abspaltung von Methanol den Hydro-carbostyril-Ring. Man erhält dabei den farblosen Hydro-carbostyril-6-propionsäure-methylester (VI), der durch Natronlauge zur freien Säure (VII) verseift wird. Durch diesen Ringschluss ist die o-Stellung der Amino- bzw. Nitrogruppe zu einer der Seitenketten für alle bisher genannte Fällen bewiesen, was ja auch in Analogie zur Nitrierung der Zimtsäure keinem Zweifel unterlag.

Um zwei Nitrogruppen in die beiderseitigen o-Stellungen einzuführen, mussten die Seitenketten von vornherein durch Hydrierung abgesättigt werden. Die Hydrierung zur m-Phenylen-di-propionsäure ist bereits von *Ziegler* und *Lüttringhaus*[2]) durch Behandlung des Ammoniumsalzes mit Wasserstoff und Palladium-Bariumsulfat ausgeführt worden. Wir hydrierten den Ester mit Nickelkatalysator. Der erhaltene Dimethyl-ester der m-Phenylen-dipropionsäure (VIII) nimmt nun bei der Nitrierung glatt zwei Nitrogruppen auf; die Konstitution des erhaltenen 4,6-Dinitro-phenylen-1,3-dipropionsäure-dimethylesters (IX) geht aus den im folgenden beschriebenen Ringschlüssen hervor. Hydriert man die Nitro- zu Aminogruppen, so schliesst sich unter Methanol-Abspaltung spontan ein Ring; in dem entstehenden 7-Amino-hydro-carbostyril-6-propionsäure-methylester (X) lässt sich die noch vorhandene Aminogruppe u. a. durch Bildung eines Mono-acetylderivates nachweisen.

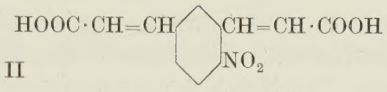
Der zweite Ringschluss verläuft nicht freiwillig, kann aber durch Erhitzen auf 260° oder bequemer durch Kochen mit konz. Salzsäure unter nochmaliger Abspaltung von Methanol ausgeführt werden. So erhält man ein „doppelseitiges Hydro-carbostyril", das 1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin (XI). Diese Substanz ist bei 300° unzersetzt sublimierbar. Als Säureamid wird sie durch Essigsäure-anhydrid nicht angegriffen; sie löst sich u. a. in heisser konz. Natronlauge und kalter konz. Schwefelsäure.

[1]) Versuche zur meta-Nitrierung dieses Amins in konz. Schwefelsäure nach *Noelting* und *Collin* ergaben nur amorphe Körper.

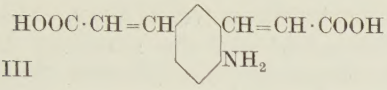
[2]) A. **511**, 11 (1934). Die m-Phenylen-dipropionsäure war aus Dibrom-xylol und Malonester bereits von *Kipping*, Soc. **53**, 21 (1888) erhalten worden. Vgl. hierzu auch *H. T. Lo*, C. **1931**, I. 604.



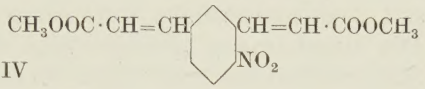
I



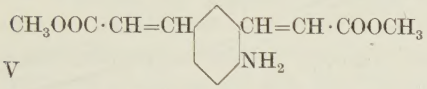
II



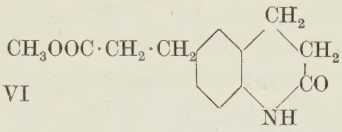
III



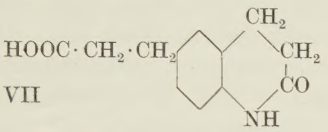
IV



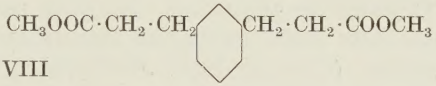
V



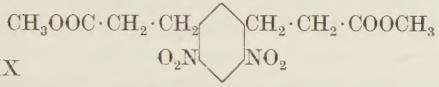
VI



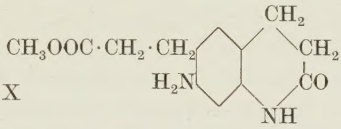
VII



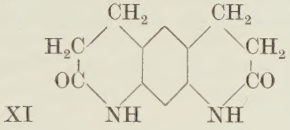
VIII



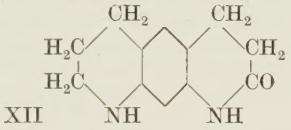
IX



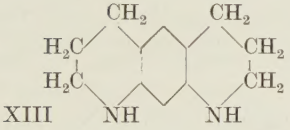
X



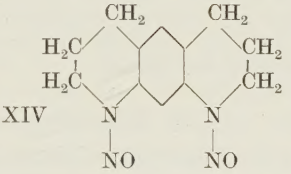
XI



XII



XIII



XIV

Die Eliminierung des Sauerstoffs bereitete in diesem Fall einige Schwierigkeiten[1]). Die Substanz sublimiert z. B. unzersetzt durch Zinkstaub hindurch oder zersetzt sich bei hoher Temperatur; sie wird durch die meisten Reduktionsmittel wie auch durch Hochdruckhydrierung nicht angegriffen. Der in ähnlichen Fällen oft übliche Umsatz mit Phosphorchloriden[2]) verlief unvollständig. Schliesslich konnte die Reduktion durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor im Rohr mit guter Ausbeute bewerkstelligt wer-

[1]) Über die Darstellung von Isochinolin und Indol aus den entsprechenden Oxohydro-derivaten vgl. *Leblanc*, B. **21**, 2299 (1888); *Bamberger*, B. **25**, 1146 (1892); *v. Baeyer*, A. **140**, 296 (1866).

[2]) Vgl. *v. Baeyer*, B. **12**, 1320 (1879): Hydro-carbostyril, Dichlor-chinolin, Chinolin; *Friedländer*, B. **15**, 335 (1882); *Stoermer*, B. **36**, 3986 (1903): Carbostyril, Chinolin; *Gabriel*, B. **19**, 1653, 2354 (1886): Homo-phtalimid, Isochinolin.

den. Sie führte unter gewissen Bedingungen zunächst zu einem halb hydrierten Zwischenprodukt XII und bei durchgreifender Reduktion zum 1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-lin.m-benzo-dipyridin XIII, einer gut löslichen, schön krystallisierten Verbindung vom Smp. 114°. Die Bezeichnung „meta" wird mit Rücksicht auf die Stellung der Stickstoffatome zum mittleren Kern hinzugefügt; von solchen lin.m-Verbindungen ist bisher nur ein höher kondensiertes sauerstoffhaltiges Derivat, das pentacyclische Chinacridon[1]) bekannt.

Obwohl die naheliegende Bezeichnung „Benzo-di-piperidin" nicht korrekt wäre, zeigen die Eigenschaften der Substanz natürlich eine gewisse Ähnlichkeit mit denen des Piperidins oder eher des Tetrahydro-chinolins. Es liegt eine starke sekundäre Base vor, die an der Luft rasch Kohlendioxyd anzieht. Ausser verschiedenen Salzen (Chlorhydrat, Jodhydrat, Pikrat) wurde das Di-acetyl- und Di-benzoyl-derivat dargestellt. Besonders charakteristisch ist das Di-nitroso-derivat (XIV), welches den Charakter als sekundäres Amin beweist und wegen seiner Schwerlöslichkeit zum Nachweis von Spuren der Base geeignet ist.

Zahlreiche Versuche, durch Dehydrierung das rein aromatische, dem Anthracen ähnlich gebaute lin.m-Benzo-dipyridin zu erhalten, haben noch nicht zum Ziele geführt. Sogar Palladium spaltet in der Hitze nur einen Bruchteil der berechneten Wasserstoffmenge ab, wobei weitgehende Verharzung eintritt.

Experimenteller Teil.

m-Phenylen-diacrylsäure (I) wurde grösstenteils nach der Vorschrift von *Ziegler* und *Lüttringhaus*[2]) dargestellt, mit der Änderung, dass kein grosser Überschuss, sondern nur 10% mehr als die berechnete Menge an Malonsäure verwendet wurden; Ausbeute 90% der Theorie.

o-Nitro-phenylen-m-di-acrylsäure (II).

5 g m-Phenylen-di-acrylsäure werden in 20 Minuten unter langsamem mechanischem Rühren in 75 cm³ Salpetersäure ($d = 1{,}51$) bei 0° (Kältemischung) eingetragen. Die Substanz löst sich zunächst mit brauner Farbe; nach beendigtem Eintragen erstarrt die Masse zu einem Brei, der nach weiterem einstündigem Stehen — zweckmässig unter weiterem Rühren und Kühlen — in einen halben Liter Eiswasser gegossen wird, wobei die Nitroverbindung in gelben Flocken ausfällt.

Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert; Ausbeute 5 g vom Smp. 262° (Zers.). Zur Reinigung kann die Säure dann noch in verdünntem Ammoniak gelöst, mit Tierkohle gekocht und heiss durch Zusatz von Eisessig zur Krystallisation gebracht werden, wie dies früher für die Phenylen-diacryl-

[1]) *Eckert* und *Seidel*, J. pr. [2] **102**, 355 (1921).
[2]) Loc. cit.

säure beschrieben wurde. Der Schmelzpunkt der schwach gelben Kryställchen liegt dann scharf bei 268—269° unter Zersetzung und Gasentwicklung.

5,993 mg Subst. gaben 0,300 cm³ N_2 (22,3°, 743 mm)

$C_{12}H_9O_6N$ Ber. N 5,32 Gef. N 5,66%

In konz. Schwefelsäure bräunliche Lösung, durch Wasser wieder in heller Form fällbar.

Versuche zur weiteren Nitrierung der Nitro-säure zeigten, dass nur bei kurzer scharfer Nitrierung stärkere Zersetzung vermieden wird. Man trägt 0,5 g Nitro-säure in einer Minute in eine gekühlte Mischung von 7,5 cm³ konz. Schwefelsäure und 7,5 cm³ Salpetersäure (d = 1,51) ein, die sich höchstens auf 4° erwärmen darf. Dann giesst man sofort in Eiswasser und wäscht die gelben Flocken gut aus. Nach Umkrystallisieren aus Eisessig liegt der Zersetzungspunkt bei 230—232°. Die Substanz kann aus kaltem Ammoniak mit Säure umgefällt werden, zersetzt sich aber — abweichend von der Mononitroverbindung — beim Kochen mit Ammoniak. Der Stickstoffgehalt lag mit 7,1% zwischen dem der Mono-(5,3%) und Dinitro-verbindung (9,1%).

4-Amino-phenylen-1,3-di-acrylsäure (III).

Reduktionsversuche mit Stannochlorid oder Zinkstaub und Eisessig verliefen ungünstig, besser diejenigen mit Ferrosulfat und Ammoniak, doch nur bei kleinen Mengen.

1 g 4-Nitro-phenylen-1,3-di-acrylsäure wurde in 15 cm³ 10-proz. Ammoniak unter Erwärmen gelöst und auf einmal in eine kochende Suspension von Ferrohydroxyd eingetragen, die aus 10 g kryst. Ferrosulfat, 30 cm³ Wasser und 15 cm³ konz. wässrigem Ammoniak frisch bereitet war. Nach 25 Minuten Sieden wurde filtriert, eine weitere Viertelstunde gekocht, nochmals filtriert, verdünnt und heiss mit wenigen Tropfen verd. Salzsäure auf schwach saure Reaktion gebracht, sodass die Säure noch in Lösung blieb. Beim Erkalten krystallisierte die Aminosäure in kleinen gelben Nädelchen aus, Ausbeute 0,6 g.

Günstiger ist die katalytische Reduktion, indem 7 g aus Eisessig umkrystallisierte Nitrosäure heiss in 100 cm³ Essigester, 200 cm³ Alkohol und 30 cm³ Wasser gelöst und mit 15 g Nickelkatalysator bei 45—50° geschüttelt werden. Es wurden 1600 cm³ H aufgenommen (Ber. 1780 cm³). Das gelbe, grün fluorescierende Filtrat wird im Vakuum bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt. Ausbeute etwa 80%.

Gelbes krystallinisches Pulver, das oberhalb 300° allmählich verkohlt, ohne zu schmelzen. Löslich in viel heissem Wasser, verd. Alkalien und Säuren, auch konz. Schwefelsäure. Leicht löslich in Alkohol, aus Eisessig umkrystallisierbar. Die gelbe Aminosäure ist in wenig 10-proz. Salzsäure zunächst farblos löslich und scheidet nach wenigen Sekunden das Chlorhydrat in farblosen Nadeln ab. Dieses ist in mehr Wasser löslich; mit wenig Ammoniak fällt die gelbe Aminosäure, in geringem Überschuss wieder löslich. Das Umfällen ist jedoch hier zur Reinigung nicht empfehlenswert.

4,860 mg Subst. gaben 0,2455 cm³ N_2 (14°, 712 mm)

$C_{12}H_{11}O_4N$ Ber. N 5,63 Gef. N 6,01%

Die Substanz wird durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid acetyliert.

4-Nitro-phenylen-1,3-di-acrylsäure-methylester (IV).

Wegen der Schwerlöslichkeit der Nitro-säure wurde der leichter lösliche Methylester dargestellt. 1 Teil m-Phenylen-diacrylsäure-methylester wird in 7 bis 8 Teile Salpetersäure (d = 1,5) bei — 5 bis 0°

eingetragen. Nach 15 Minuten giesst man auf Eis, schlämmt den abgesaugten Niederschlag wieder in Wasser auf und neutralisiert mit verdünnter Natronlauge, um etwa durch Verseifung gebildete freie Säure zu lösen. Das Rohprodukt zeigt nach Umkrystallisieren aus Eisessig den Smp. 195°. Reinausbeute 60—70% der Theorie. Schöne, schwach gelbliche Krystalle.

5,090 mg Subst. gaben 0,2234 cm³ N_2 (14°, 712 mm)
$C_{14}H_{13}O_6N$ Ber. N 4,81 Gef. N 4,89%

4-Amino-phenylen-1,3-di-acrylsäure-methylester (V).

Die Reduktion des Nitro-esters gelingt mit Zinkstaub und Eisessig, bequemer aber katalytisch. 20 g nahmen in der oben beschriebenen Weise in 2¾ Stunden 95% der berechneten Wasserstoffmenge auf. Das Filtrat wurde nach Einengen im Vakuum auf 0° gekühlt, wobei der hellgelbe Amino-ester krystallisierte; Smp. 162°. Ausbeute 80—90%. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff. Zum Umkrystallisieren verwendet man verdünnten Alkohol oder Eisessig-Wasser. Beim Erwärmen mit 50-proz. Schwefelsäure bildet sich ein weisses Sulfat, das durch Wasser zerlegt wird.

$C_{14}H_{15}O_4N$ Ber. N 5,37 Gef. N 5,21%

Beim Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid farblose Lösung, aus der nach wenigen Minuten das Acetylderivat krystallisiert. Smp. 215°.

$C_{16}H_{17}O_5N$ Ber. N 4,62% Gef. N 4,50%

Hydro-carbostyril-6-propionsäure-methylester (VI).

8 g Mononitro-m-phenylen-di-acrylsäure-methylester wurden in 200 cm³ Essigester, 100 cm³ Alkohol und 30 cm³ Wasser mit 16 g Nickelkatalysator unter Erwärmung auf 75° bis zur Sättigung geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 2800 cm³ oder 91% der Theorie von 5 Mol H_2. Nach dem Einengen der abfiltrierten Lösung im Vakuum und Abkühlen auf 0° krystallisieren 70% der Theorie als weisse Krystallblättchen aus. Die Endlösung nach der Hydrierung war vollständig farblos, während sie auf der Stufe des Amino-m-phenylen-di-acrylsäure-esters wie dieser selbst intensiv gelb gewesen war. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol liegt der Smp. bei 134°.

4,993 mg Subst. gaben 12,220 mg CO_2 und 2,840 mg H_2O
3,975 mg Subst. gaben 0,2161 cm³ N_2 (14°, 712 mm)
$C_{13}H_{15}O_3N$ Ber. C 66,95 H 6,44 N 6,01%
Gef. „ 66,75 „ 6,38 „ 6,06%

Der Ester ist in den üblichen Lösungsmitteln löslich. Hingegen löst er sich in Ermangelung einer Aminogruppe nicht in Säuren. Er ist weder acetylierbar noch benzoylierbar. Durch Kochen mit Säuren und Alkalien wird er verseift.

Hydro-carbostyril-6-propionsäure (VII).

Kocht man den soeben beschriebenen Ester mit verdünnter Natronlauge bis zur vollständigen Lösung und säuert die noch heisse Lösung mit verdünnter Salzsäure an, so krystallisiert beim Erkalten die entsprechende Säure in kleinen Nadeln aus. Sie kann leicht aus heissem Wasser umkrystallisiert werden und hat dann den Smp. 234°.

4,560 mg Subst. gaben 10,995 mg CO_2 und 2,515 mg H_2O
5,085 mg Subst. gaben 0,2969 cm³ N_2 (14°, 712 mm)
$C_{12}H_{13}O_3N$ Ber. C 65,75 H 5,94 N 6,39%
Gef. „ 65,76 „ 6,17 „ 6,51%

Durch Verestern der Säure mit Methylalkohol und konz. Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff erhält man wieder den beschriebenen Ester.

m-Phenylen-di-propionsäure-di-methylester.

Die freie Säure wurde schon von *K. Ziegler* und *A. Lüttringhaus*[1]) durch Hydrierung des m-phenylen-diacrylsauren Ammoniums mit Palladium-Bariumsulfat dargestellt. Wir verwendeten wegen der leichteren Löslichkeit und besseren Hydrierbarkeit den m-Phenylen-diacrylsäure-di-methylester an Stelle der Säure. Dieser wird mit Nickelkatalysator glatt hydriert.

1 Teil m-Phenylen-di-acrylsäure-di-methylester wird in 10 Teilen eines Gemisches gleicher Teile Alkohol und Essigester, das 10% Wasser enthält, mit 2 Teilen Nickelkatalysator geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird das Filtrat eingeengt und durch Kühlung mit Eis zur Krystallisation gebracht. Ausbeute 95%; Smp. 50—52° (Lit. 51°).

4,6-Dinitro-phenylen-1,3-di-propionsäure-dimethylester (IX).

1 Teil m-Phenylen-di-propionsäure-ester wird langsam unter Kühlung in 10 Teile Salpetersäure ($d = 1{,}52$) eingetragen, sodass die Temperatur nicht über 0° steigt; dann giesst man sofort auf Eis. Die Ausbeute beträgt roh 95%, nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol 80%. Smp. 71°. Die Substanz ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich.

4,728 mg Subst. gaben 0,347 cm³ N_2 (21°, 726 mm)
$C_{14}H_{16}O_8N_2$ Ber. N 8,23 Gef. N 8,14%

7-Amino-hydro-carbostyril-6-propionsäure-methylester (X).

15 g 4,6-Dinitro-m-phenylen-di-propionsäure-methylester werden in 200 cm³ Alkohol, 100 cm³ Essigester und 30 cm³ Wasser gelöst und in Gegenwart von 30 g Nickelkatalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 91% der Theorie (5400 cm³ statt 5920 cm³). Während der Reaktion wird die zunächst fast farblose Lösung gelbgrün und verblasst schliesslich wieder zu schwach gelb. Das Filtrat gibt beim Abdestillieren und Erkalten einen gelblichen Krystallbrei, der beim Waschen mit Alkohol rein weiss wird. Ausbeute etwa 8,3 g.

Die Substanz ist mässig löslich in Alkohol, etwas besser in Eisessig, schwer in Essigester, Aceton, Benzol, Schwefelkohlenstoff,

[1]) A. **511**, 11 (1934).

Tetrachlorkohlenstoff und Pyridin. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man sie in kleinen Nädelchen.

4,903 mg Subst. gaben 11,345 mg CO_2 und 2,935 mg H_2O
4,376 mg Subst. gaben 0,445 cm³ N_2 (22°, 734 mm)
$C_{13}H_{16}O_3N_2$ Ber. C 62,9 H 6,45 N 11,30%
Gef. „ 63,11 „ 6,70 „ 11,36%

Beim Erhitzen spaltet sie bei etwa 250—270° Methanol ab, was man bei Anwendung grösserer Mengen an einem vorübergehenden Feuchtwerden erkennt, worauf die Masse wieder trocken wird.

Das Acetyl-derivat erhält man durch Erwärmen mit der 30fachen Menge Essigsäure-anhydrid bis zur Lösung; verfilzte Nädelchen, leicht löslich in Eisessig und Alkohol, etwas löslich in heissem Wasser. Aus Essigsäure-anhydrid umkrystallisiert Smp. 245—246°.

5,103 mg Subst. gaben 0,434 cm³ N_2 (22,5°, 741 mm)
$C_{15}H_{18}O_4N_2$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,58%

1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin (XI).

Der Ringschluss erfolgt beim Erhitzen des 7-Amino-hydro-carbostyril-6-propionsäure-methylesters auf 250—270° oder bequemer durch Kochen mit konz. Salzsäure. Dabei wird eine Molekel Methanol abgespalten.

1 Teil 7-Amino-hydro-carbostyril-6-propionsäure-ester wird mit 5 bis 10 Teilen konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt, bis klare Lösung eintritt. Beim Erkalten krystallisiert das Produkt aus und wird nach Verdünnen mit etwas Wasser abgesaugt. Ausbeute 90 bis 100% der Theorie.

Die Substanz wird durch Umkrystallisieren aus konz. Salzsäure oder viel heissem Eisessig in kleinen Nädelchen erhalten, die bei etwa 300° ohne Zersetzung sublimieren; günstiger ist natürlich die Sublimation im Vakuum. Schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, löslich in heisser konz. Natronlauge oder kalter konz. Schwefelsäure. Die Substanz ist mit den üblichen Mitteln nicht acetylierbar.

5,186 mg Subst. gaben 12,710 mg CO_2 und 2,672 mg H_2O
6,832 mg Subst. gaben 0,771 cm³ N_2 (23°, 744 mm)
$C_{12}H_{12}O_2N_2$ Ber. C 66,67 H 5,55 N 12,95%
Gef. „ 66,84 „ 5,76 „ 12,74%

1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-benzo-di-pyridin (XIII).

In vielen Versuchen wurden folgende optimalen Bedingungen festgelegt, unter welchen man eine Ausbeute bis zu 80% erzielt: 1 Teil roter Phosphor und 2 Teile Octohydro-dioxo-benzo-dipyridin (bis 5 g auf einmal) werden mit 5 cm³ Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) pro g Substanz in einem ca. 2 cm weiten Bombenrohr eingeschmolzen, sodass das Reaktionsgemisch das Rohr zu $^1/_5$ bis $^1/_4$ anfüllt. In einem Schüttelofen wird dann 2—3 Stunden auf 185° erhitzt. Diese Temperatur muss genau eingehalten werden; unter 185° erfolgt keine Reaktion, darüber beginnt bereits die Zersetzung.

Nach dem Erkalten wird vorsichtig geöffnet (Druck mässig, Stichflamme von Phosphorwasserstoff). Bei richtiger Ausführung ist der Phosphor völlig verbraucht, die Flüssigkeit ist hellgelb und von einem Krystallbrei des gelben Jodhydrats der erwarteten Base erfüllt. Man spült mit dem 3—5-fachen Volum Wasser heraus, erwärmt bis zur vollständigen Lösung und hellt die durch Jod verursachte Gelbfärbung mit einigen Tropfen Bisulfitlösung auf. Dann übersättigt man mit konz. Natronlauge, saugt den dabei ausfallenden weissen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser gut aus. Smp. roh 111°.

Das rohe Benzo-di-piperidin, wie man es nach obiger Vorschrift erhält, bildet weisse Krystallblättchen, die sich aber an der Luft rasch gelb verfärben. Auch nach 2—3maligem Umkrystallisieren aus Alkohol tritt diese Verfärbung immer noch auf. Ganz reines Benzo-di-piperidin, das durch Kochen der salzsauren Lösung mit Tierkohle, Ausfällen mit Natronlauge und mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol erhalten wird, ist rein weiss und verfärbt sich nicht mehr. Es hat den Smp. 114°.

5,233 mg Subst. gaben 14,665 mg CO_2 und 3,961 mg H_2O
3,538 mg Substanz gaben 0,468 cm³ N_2 (27°, 745 mm)

$C_{12}H_{16}N_2$	Ber. C 76,60	H 8,52	N 14,89%
	Gef. „ 76,43	„ 8,47	„ 14,78%

Benzo-di-piperidin ist leicht löslich in Alkohol, auch schon in verdünntem, aus dem es am besten umkrystallisiert wird. Auch in andern Lösungsmitteln ist es leicht löslich, mässig löslich in Benzol. In verdünnten Säuren ist es mit gelber Farbe löslich; nur ganz reines Produkt bleibt farblos. Mit Wasserdampf ist es nicht flüchtig; im Vakuum siedet es unzersetzt bei 210°. An der Luft zieht es ziemlich rasch Kohlendioxyd an, wodurch der Schmelzpunkt steigt.

Derivate des Octohydro-benzo-dipyridins (XIII).

Jodhydrat. Das bei der Darstellung ausfallende Jodhydrat bildet gelbliche Nadeln. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol ist es rein weiss und hat den Smp. 307°. An der Luft färbt es sich wie die freie Base rasch gelb.

Das Chlorhydrat fällt aus der alkoholischen Lösung der Base durch Sättigen mit Chlorwasserstoff aus.

Das Di-acetylderivat entsteht bei kurzem Erwärmen von 0,5 g Base mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid. Weisse Nädelchen vom Smp. 143° aus Alkohol.

4,090 mg Subst. gaben 0,357 cm³ N_2 (17,2°, 734 mm)
$C_{16}H_{20}O_2N_2$ Ber. N 10,29 Gef. N 9,92%

Das Di-benzoylderivat entsteht aus 0,5 g Base in verdünnter Natronlauge mit etwas mehr als der berechneten Menge Benzoylchlorid. Aus Alkohol umkrystallisiert Smp. 209°.

5,025 mg Subst. gaben 0,3190 cm³ N_2 (15°, 710 mm)
$C_{26}H_{24}O_2N_2$ Ber. N 7,03 Gef. N 7,09%

Di-nitroso-derivat (XIV). Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit Natriumnitrit fällt das Nitroso-derivat in gelben Flocken aus. Es ist in Wasser unlöslich, sodass man noch Spuren der Base auf diese Weise fassen kann. Aus Alkohol krystallisiert es in schwach gelblichen Nadeln vom Smp. 187°.

2,381 mg Subst. gaben 0,4713 cm³ N_2 (17°, 735 mm)
$C_{12}H_{14}O_2N_4$ Ber. N 22,76 Gef. N 22,53%

Das Pikrat entsteht in benzolischer Lösung. Sehr leicht löslich in Alkohol, schwer in Benzol; aus heissem Wasser umkrystallisierbar. Rhombenförmige orangebraune Kryställchen. Smp. unscharf bei 164—170° unter Dunkelfärbung, lebhafte Zersetzung bei 210—215°.

1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2-oxo-benzo-dipyridin (XII).

Verwendet man bei der Reduktion des Octohydro-dioxo-benzo-dipyridins (XI) bei sonst gleichen Bedingungen einen Teil Phosphor auf vier Teile Substanz, so erhält man neben wenig Ausgangsmaterial und völlig hydriertem Produkt (XIII) das Mono-oxo-derivat XII. Bei einem Ansatz von 4 g (XI) mit 1 g rotem Phosphor und 20 cm^3 Jodwasserstoffsäure ($d = 1{,}7$) wurde beispielsweise das Produkt XII in einer Ausbeute von 2,95 g oder 79% erhalten.

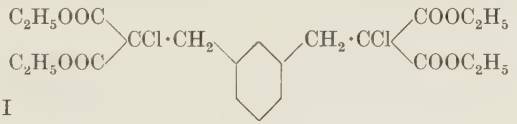
Leicht löslich in Chloroform, mässig in Alkohol, schwer in Benzol, Essigester und Petroläther; ferner löslich in verdünnten Säuren, durch Alkalien wieder fällbar. Der beim Rohprodukt beobachtete Smp. 195—200° steigt bei mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol auf 234—235°.

4,093 mg Subst. gaben 10,669 mg CO_2 und 2,708 mg H_2O
3,795 mg Subst. gaben 0,444 cm^3 N_2 (16,7°, 731 mm)

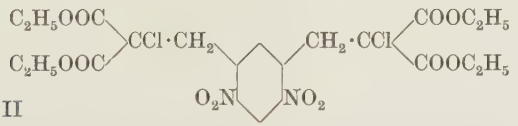
$C_{12}H_{14}ON_2$	Ber. C 71,29	H 6,93	N 13,86%
	Gef. „ 71,09	„ 7,40	„ 13,26%

B. Octohydro-dioxo-benzo-dipyridin-dicarbonsäure.

In Fortsetzung unserer Synthesen von Derivaten des linearen Benzo-dipyridins haben wir den schon von *Kipping*[1]) dargestellten m-Xylylen-di-(chlor-malonester) (I) nitriert und erhielten in 20-proz. Ausbeute das schön krystallisierte Dinitroprodukt II.



I



II

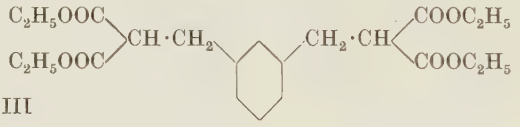
Dieses sollte nach Reduktion zum Diamin durch Ringschluss unter Chlorwasserstoffabspaltung ein Derivat des Benzo-dipyrrols geben, doch wurde bei der katalytischen Hydrierung zugleich das Chlor wegreduziert, und es trat ein Sechsringschluss zwischen den Amino- und Carbäthoxylgruppen ein, der zum 1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin-3,6-dicarbonsäure-ester (IV) führte.

[1]) Soc. **53**, 41 (1888); B. **21**, 30 (1888).

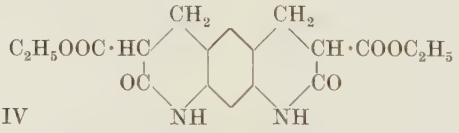
Ob bei der katalytischen Reduktion zuerst das Chloratom reduktiv abgespalten wird, bevor die Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe einsetzt — wodurch natürlich die Möglichkeit zum Fünfringschluss aufgehoben ist — oder ob die Tendenz zur Sechsringbildung so stark überwiegt, dass trotz des reaktionsfähigen α-Chlors die Kondensation der Aminogruppe mit dem Carbäthoxyl bevorzugt ist und das Chlor erst nachträglich herausreduziert wird, ist damit nicht entschieden, doch erscheint die zweite Möglichkeit wahrscheinlicher.

Dieselbe Substanz (IV) liess sich auch auf anderem Wege darstellen, und zwar ausgehend vom m-Xylylen-di-malonester (III). Dieser letztere war von *Kipping* durch Wegreduzieren der Chloratome aus dem chlorierten Ester (I) erhalten worden; wir gewannen ihn auf direktem Wege 1. durch Kondensation von ω, ω'-Dibromxylol mit zwei Molekeln Natrium-malonester oder 2. noch bequemer aus Isophtalaldehyd und Malonester (mit Piperidin) und katalytische Hydrierung des schön krystallisierten m-Phenylen-bis-(methylenmalonesters) (V).

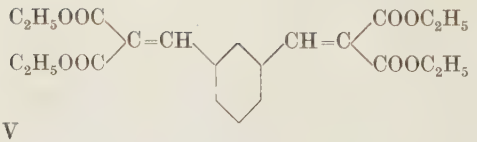
Die Nitrierung des m-Xylylen-di-malonesters (III) verlief allerdings nicht einheitlich. Je nach Stärke der Nitrierung wurden ölige Produkte erhalten, deren Stickstoffgehalt auf den Eintritt von 1 bis 3 Nitrogruppen schliessen liess. Durch katalytische Reduktion eines solchen Nitrierungsproduktes, dessen Stickstoffgehalt einer Dinitro-Stufe entsprach, konnte ein Präparat erhalten werden, aus dem sich der gesuchte 1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin-3,6-dicarbonsäureester (IV) isolieren liess; er war identisch mit dem oben beschriebenen Körper. Durch Verseifen wurde die freie Dicarbonsäure (VI) dargestellt.



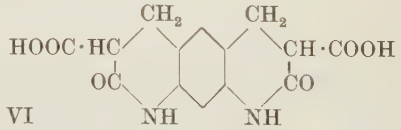
III



IV



V

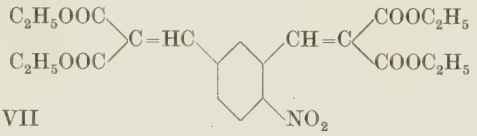


VI

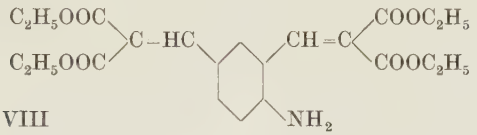
Bei diesen Ringschlüssen wurde allgemein beobachtet, dass sich bei Anwesenheit von Malonester-Gruppen in der Seitenkette spontan beide Ringe schliessen, während bei den entsprechenden Propionsäure-estern zunächst nur ein Ring entsteht, worauf der zweite Ringschluss erst durch Erhitzen für sich oder mit konz. Salzsäure herbei-

geführt wird[1]). Dieser Unterschied beruht natürlich auf der räumlichen Abstossung der beiden Carbäthoxygruppen des Malonesters.

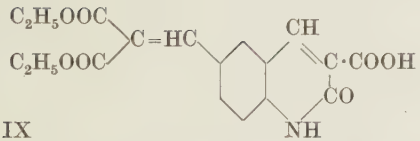
Ähnliche Unterschiede in der Ringschlusstendenz bemerkt man auch in der ungesättigten Reihe. Wenn man den durch Nitrierung des m-Phenylen-bis-(methylen-malonesters) (V) erhältlichen Nitrokörper (VII)[2]) zum Amin (VIII) reduziert, so erhält man durch Behandlung mit alkoholischer Salzsäure unter teilweiser Verseifung und gleichzeitigem Ringschluss den Carbostyril-3-carbonsäure-6-methylen-malonester (IX), während eine gleiche oder sogar stärkere Behandlung mit 50-proz. Schwefelsäure beim Monoamino-m-phenylen-diacrylsäure-ester (X)[3]) nur eine Verseifung zur Säure ohne Ringschluss bewirkt. In diesem Fall kommt wohl noch die trans-Stellung des Carbäthoxyls erschwerend hinzu.



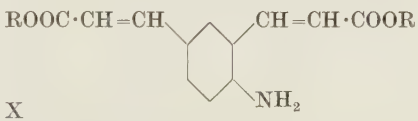
VII



VIII



IX



X

Neben diesen Sechsringschlüssen wurden noch Versuche durchgeführt, durch Einführung von Halogen in die β-Stellung der Seitenkette (α-Stellung zum Carbäthoxyl) die Bildung von Fünfringen zu ermöglichen. Zahlreiche Versuche dieser Art sind in der Dissertation *A. Staub*[4]) beschrieben. In manchen Fällen verlief die Halogen-Addition bzw. -Substitution unvollkommen, in andern Fällen trat durch die Halogenierung eine Beschränkung der Nitrierung auf die Mononitro-Stufe ein (z. B. bei den Tetra-halogeniden des m-Phenylen-diacrylsäure-esters); überall waren die Produkte öliger oder amorpher Natur.

Endlich seien noch zwei neue Barbitursäure-derivate XI und XII erwähnt, die im Anschluss an die Versuche mit den Malonesterderivaten V und III dargestellt wurden. Die m-Phenylen-bis-(methy-

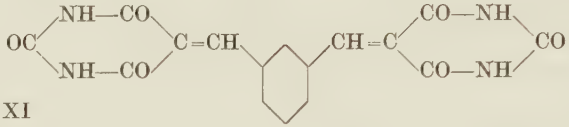
[1]) Vergl. *P. Ruggli* und *A. Staub*, Helv. **19**, 440 (1936).

[2]) Die Nitrierung führt bei diesen ungesättigten Körpern nur bis zur Mononitro-Stufe.

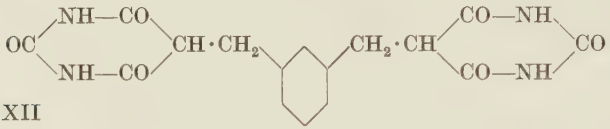
[3]) Helv. **19**, 444 (1936).

[4]) Handschriftliche Diss., Basel 1937, S. 16—19.

len-barbitursäure) XI wurde durch Kondensation von Isophtalaldehyd mit Barbitursäure in Pyridin dargestellt; durch Einwirkung von Harnstoff auf V war sie wegen der verseifenden Wirkung des zur Kondensation zugesetzten Natriumäthylats nicht erhältlich. Hingegen lässt sich der entsprechende gesättigte Körper, die m-Xylylen-di-barbitursäure XII aus dem entsprechenden Malonester III und Harnstoff gewinnen.



XI



XII

Experimenteller Teil.

4,6-Dinitro-1,3-xylylen-di-(chlor-malonester) (II).

10 g m-Xylylen-di-(chlor-malonester)[1]) (I) werden bei 0° in ein Gemisch von 25 cm³ konz. Schwefelsäure und 25 cm³ Salpetersäure ($d = 1{,}52$) eingetragen. Nach zweistündigem Stehen wird auf Eis gegossen, wobei ein halbfestes Öl ausfällt. Dieses wird nach Abdekantieren des Wassers mit warmem Alkohol behandelt, wobei ölige Anteile in Lösung gehen, während der Dinitrokörper als Krystallbrei zurückbleibt. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig bildet er gelbliche Krystalle vom Smp. 146°; Ausbeute 20%.

4,327 mg Subst. gaben 7,148 mg CO_2 und 1,812 mg H_2O
5,451 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N_2 (19°, 725 mm)
$C_{22}H_{26}O_{12}N_2Cl_2$ Ber. C 45,5 H 4,48 N 4,83%
Gef. „ 45,1 „ 4,68 „ 4,80%

Leicht löslich in Eisessig, Chloroform und Benzol, mässig in warmem Alkohol, schwer in Äther und Petroläther.

m-Xylylen-di-malonester (III)[2]).

a) Aus ω,ω'-Dibrom-m-xylol und Malonester. Die Kondensation von Natrium-malonester aus 4,6 g Natrium und 32 g Malonsäure-diäthylester mit 26,4 g Dibrom-xylol wird analog dem Umsatz mit Chlor-malonester[3]) ausgeführt und ergibt 47 g m-Xylylen-di-malon-ester als gelbes Öl.

4,769 mg Subst. gaben 10,870 mg CO_2 und 2,995 mg H_2O
$C_{22}H_{30}O_8$ Ber. C 62,5 H 7,12%
Gef. „ 62,28 „ 7,03%

[1]) Vergl. *Kipping*, Soc. **53**, 41 (1888); B. **21**, 30 (1888).
[2]) Von *Kipping* bereits aus m-Xylylen-di(chlor-malonester) I durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig dargestellt.
[3]) Vergl. Helv. **17**, 1525 (1934).

b) Aus Isophtalaldehyd. 20 g Isophtalaldehyd werden mit 60 g Malonester auf dem Wasserbad erwärmt und innerhalb 6 Stunden sechsmal 1 cm³ Piperidin zugesetzt. Nach zehnstündigem Erwärmen verdünnt man mit 50 cm³ Alkohol, worauf beim Erkalten der m-Phenylen-bis-(methylen-malonester) (V) krystallisiert. Aus Methylalkohol erhält man weisse Krystalle vom Smp. 102° und Sdp.$_{11\ mm}$ 265°.

4,929 mg Subst. gaben 11,410 mg CO_2 und 2,930 mg H_2O
$C_{22}H_{26}O_8$ Ber. C 63,16 H 6,22%
Gef. „ 63,13 „ 6,65%

Leicht löslich in warmem Chloroform, Benzol, Essigester, Eisessig und Alkohol, mässig in Benzin und Äther, schwerlöslich in Petroläther.

10-proz. Natronlauge verseift den Ester teilweise zur m-Phenylen-bis-(methylen-malonsäure), die beim Erwärmen unter Kohlendioxydabspaltung in m-Phenylen-diacrylsäure übergeht. Der grössere Teil zerfällt in Isophtalaldehyd und Malon- resp. Essigsäure.

Hydrierung. 12 g m-Phenylen-bis-(methylen-malonester) (V) werden in 200 cm³ Essigester, 100 cm³ Alkohol und 30 cm³ Wasser gelöst und mit 30 g Nickelkatalysator nach *H. Rupe* hydriert. Die rasch verlaufende Reaktion kommt nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Nach Absaugen des Katalysators hinterlässt das Filtrat einen Rückstand, der in Äther aufgenommen und getrocknet wird. Die Destillation im Vakuum ergibt 11,2 g helles Öl vom Sdp.$_{11\ mm}$ 249—251°; Ausbeute 92%.

1,2,3,4,5,6,7,8-Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin-3,6-dicarbonsäure-ester (IV).

a) Aus 4,6-Dinitro-1,3-xylylen-di-(chlor-malonester) (II).

6 g Dinitrokörper wurden in 200 cm³ Alkohol, 100 cm³ Essigester und 30 cm³ Wasser mit 12 g Nickelkatalysator hydriert; nach 8 Stunden war die berechnete Wasserstoffaufnahme von 1380 cm³ erreicht, ohne dass Stillstand eintrat. Es wurde daher unterbrochen und die Lösung bis zur Krystallisation eingeengt. Das abfiltrierte gelbliche Reaktionsprodukt wird durch Waschen mit Alkohol weiss und zeigt nach Umkrystallisieren aus Alkohol den Smp. 252°. Die Substanz ist chlorfrei. Sie ist gut löslich in warmem Eisessig, etwas schwerer in Essigester oder Alkohol, schwerlöslich in Benzol und Chloroform.

4,295 mg Subst. gaben 9,446 mg CO_2 und 2,217 mg H_2O
$C_{18}H_{20}O_6N_2$ Ber. C 60,0 H 5,56 N 7,78%
Gef. „ 59,98 „ 5,78 „ 7,88%

b) Aus nitriertem m-Xylylen-di-malonester.

Nitriert man Xylylen-di-malonester mit Salpetersäure ($d = 1{,}52$) bei 0°, so entspricht der Stickstoffgehalt dem einer Mono-nitroverbindung. Bei Verwendung stär-

kerer Salpetersäure bei 50° stimmte der Stickstoff auf einen Dinitrokörper. Mit Salpetersäure und konz. Schwefelsäure (2 : 1) bei 70° wurde der Trinitrokörper erhalten. Da die Verbindungen ölig blieben, dürften sie nicht ganz einheitlich sein.

Ein Nitrierungsprodukt, das den Stickstoffgehalt 5,6% zeigte, wurde in einer Menge von 10 g in der üblichen Weise hydriert; als nach 17 Stunden Stillstand eintrat, war die zur Reduktion von zwei Nitrogruppen berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Entfernung des Katalysators wurde im Vakuum eingeengt, der dunkle Rückstand in 100 cm³ Äther aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Dabei schieden sich 1 g Krystalle ab, während der Äther beim Abdestillieren nur noch schmierige Produkte hinterliess. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt der Krystalle bei 251—253°. Durch die Mischprobe und Analyse ergab sich die Identität mit dem oben beschriebenen Körper.

4,850 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N_2 (19,3°, 727 mm)
$C_{18}H_{20}O_6N_2$ Ber. N 7,78 Gef. N 7,67%

Octohydro-2,7-dioxo-benzo-dipyridin-3,6-dicarbonsäure (VI).

0,1 g des soeben beschriebenen Esters wurden mit 1 cm³ 5-proz. Natronlauge bis zur Lösung gekocht, etwas verdünnt und heiss mit 5-proz. Salzsäure versetzt. Beim Erkalten krystallisiert die Säure in haardünnen Nadeln, die sich am besten aus heissem, schwach angesäuertem Wasser umkrystallisieren lassen. Smp. 412° unter Zersetzung. Leicht löslich in Eisessig und Alkohol.

3,803 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N_2 (20°, 726 mm)
$C_{14}H_{12}O_6N_2$ Ber. N 9,22 Gef. 9,28%

4-Nitro-1,3-phenylen-bis-(methylen-malonester) (VII).

10 g m-Phenylen-bis-(methylen-malonester) (V) werden bei 0° in 40 cm³ Salpetersäure ($d = 1{,}52$) eingetragen, so dass die Temperatur nicht über 0° steigt. Nach kurzem Stehen wird in die zehnfache Menge Eiswasser gegossen. Das ölig ausfallende Produkt erstarrt bald zu einer gelben krystallinen Masse, die aus Alkohol umkrystallisiert wird. Gelbe Krystalle vom Smp. 79—80°, Ausbeute 85%. Leicht löslich in den üblichen Mitteln.

4,459 mg Subst. gaben 0,133 cm³ N_2 (20°, 720 mm)
$C_{22}H_{25}O_{10}N$ Ber. N 3,02 Gef. N 3,29%

Auch durch stärkere Nitrierung liess sich keine zweite Nitrogruppe einführen.

4-Amino-1,3-phenylen-bis-(methylen-malonester) (VIII).

10 g des vorhin beschriebenen Nitrokörpers werden in einer Mischung von 100 cm³ Alkohol, 100 cm³ Essigester und 10 cm³ Wasser mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der für zwei Nitrogruppen berechneten Wasserstoffmenge wird die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingeengt, worauf beim Erkalten

ein gelber, pulvriger Niederschlag krystallisiert, der sich am besten aus Essigester umkrystallisieren lässt. Auch nach mehrmaligem Umlösen liegt der Schmelzpunkt nicht ganz scharf bei 172—175° (vorher sintern).

5,745 mg Subst. gaben 0,181 cm³ N_2 (21°, 732 mm)
$C_{22}H_{27}O_8N$ Ber. N 3,23 Gef. N 3,44%

Mässig löslich in Alkohol, leichter in Essigester und Eiseessig.

Das Acetylderivat zeigte nach Sintern bei 145° den Smp. 150—160°. Die unscharfen Schmelzpunkte deuten auf eine beginnende Veränderung, vielleicht Ringschluss hin.

Carbostyril-3-carbonsäure-6-methylen-malonester (IX).

0,5 g des soeben beschriebenen Amins werden in 1,5 cm³ Alkohol gelöst und mit 1 cm³ konz. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt. Bald scheidet sich ein Krystallbrei aus, der nach 15 Minuten abfiltriert wird. Zur Reinigung wird das Produkt in 5-proz. Natronlauge gelöst und mit Salzsäure gefällt. Nach dem Umkrystallisieren aus viel verdünntem Alkohol liegt der Schmelzpunkt bei 247—250°.

4,936 mg Subst. gaben 10,820 mg CO_2 und 1,933 mg H_2O
3,131 mg Subst. gaben 0,116 cm³ N_2 (22°, 748 mm)
$C_{18}H_{17}O_7N$ Ber. C 60,17 H 4,74 N 3,90%
Gef. „ 59,78 „ 4,38 „ 4,21%

Die Substanz ist schon in verdünnter Sodalösung löslich. Schwerlöslich in Alkohol, Eisessig und Essigester. Sie lässt sich nicht acetylieren.

m-Phenylen-bis-(methylen-barbitursäure) (XI).

2,5 g Barbitursäure werden in 75 cm³ kochendem Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1,25 g Isophtalaldehyd in 10 cm³ Pyridin versetzt. Es scheidet sich sofort ein voluminöser Niederschlag aus, der nach dem Abfiltrieren zweimal mit Alkohol ausgekocht wird. Nach dem Umfällen der ammoniakalischen Lösung mit Salzsäure liegt der Schmelzpunkt bei 335—340° (Verkohlung).

2,738 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N_2 (23,5°, 748 mm)
$C_{16}H_{10}O_6N_4$ Ber. N 15,82 Gef. N 15,22%

m-Xylylen-di-barbitursäure (XII).

Die Substanz konnte durch Hydrierung des vorigen Körpers mit Nickelkatalysator in ammoniakalischer Lösung und nachfolgendes Ausfällen mit verdünnter Salzsäure gewonnen werden. Bequemer erhält man sie aber auf folgendem Wege.

2 g m-Xylylen-di-malonester (III) und 0,6 g Harnstoff werden in 5 cm³ warmem Alkohol gelöst und nach Zugabe von 6 cm³ 10-proz. Natriumäthylatlösung (2 Mol) auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 3 Stunden war 1 g eines Natriumsalzes ausgefallen; es wurde in Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das aus-

fallende ölige Säuregemisch wurde mit Äther ausgezogen, wodurch 0,5 g Xylylen-di-malonsäure (durch Verseifung entstanden) weggelöst wurden. Im Wasser blieben 0,5 g eines krystallisierten Körpers zurück, der durch Umfällen aus ammoniakalischer Lösung mit verdünnter Salzsäure gereinigt wurde. Smp. 271—272°.

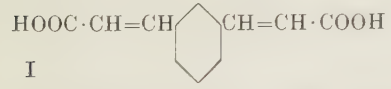
4,798 mg Subst. gaben 9,415 mg CO_2 und 1,710 mg H_2O
3,052 mg Subst. gaben 0,410 cm³ N_2 (23°, 748 mm)
$C_{16}H_{14}O_6N_4$ Ber. C 53,63 H 3,91 N 15,64%
Gef. „ 53,52 „ 3,99 „ 15,24%

II. TEIL.

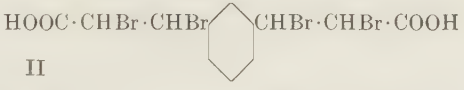
m-Phenylen-di-propiolsäure und m-Di-acetyl-benzol.

Im I. Teil der vorliegenden Arbeit wurde die m-Phenylen-di-acrylsäure (I) bzw. ihr Hydrierungsprodukt, die m-Phenylen-di-propionsäure, zur linearen Angliederung von piperidinartigen Sechsringen an den Benzolkern benutzt. Im folgenden II. Teil beschreiben wir einige weitere Reaktionen der Säure, namentlich ihre Überführung in die entsprechende zweiwertige Acetylensäure.

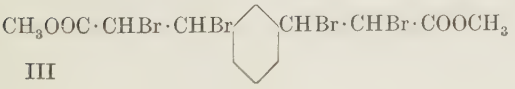
Wie zu erwarten, addiert die Phenylen-di-acrylsäure vier Atome Brom unter Bildung eines Tetrabromids (II), das aber schon beim Behandeln mit warmen Lösungsmitteln Bromwasserstoff abzuspalten beginnt und daher schwer zu reinigen ist. Wir legten aus diesem Grunde und wegen der besseren Ausbeuten den weiteren Versuchen zunächst das Tetrabromid des Di-methylesters (III) zugrunde. Erwärmt man dieses mit unverdünntem Pyridin, so spaltet es unter Dunkelfärbung in unübersichtlicher Reaktion teils Brom, teils Bromwasserstoff ab. Durch Kochen mit Alkohol-Pyridin (3 : 1) werden im wesentlichen zwei Molekeln Bromwasserstoff (auf jeder Seite eine) abgespalten. Man erhält den krystallisierten Ester der m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (V), daneben ölige Produkte, die sich immerhin durch Alkalibehandlung in m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) überführen lassen.



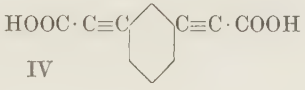
I



II

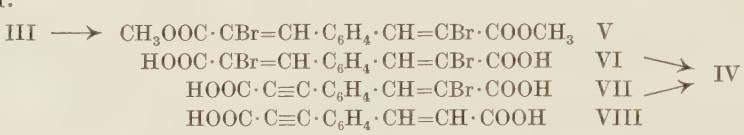


III

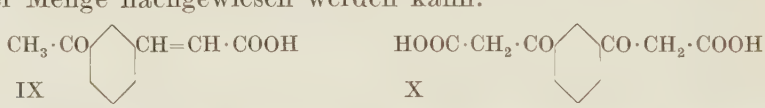


IV

Besser erhält man diese Acetylensäure (IV), wenn man die alkoholische Lösung des Ester-tetrabromids (III) unter allmählicher Zugabe von Kaliumhydroxyd in geringem Überschuss kocht. Wie die kinetische Untersuchung ergab, werden die ersten beiden Mol Bromwasserstoff (auf jeder Seite eines) momentan abgespalten (V); dann folgt etwas langsamer die Verseifung des Esters und die Abspaltung der letzten beiden Bromwasserstoffmolekeln, wobei sich die letzten beiden Phasen überlagern. Als Zwischenprodukt konnte die m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (VI) sowie die Phenylen-1-propiolsäure-3-monobrom-acrylsäure (VII) analysenrein isoliert werden.



Als Nebenprodukt scheint auch in geringer Menge die Phenylen-1-acrylsäure-3-propiolsäure (VIII) zu entstehen, die zwar selber nicht gefasst wurde, aber nach Addition von einer Molekel Wasser und Kohlendioxydabspaltung als m-Acetyl-zimtsäure (IX) in geringer Menge nachgewiesen werden kann.

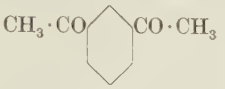


Die als Hauptprodukt mit 55% Ausbeute erhaltene m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) bildet farblose Nadeln vom Smp. 209°. Beim Schmelzen spaltet sie Kohlendioxyd ab; nach dem hierbei zu erwartenden m-Di-äthinyl-benzol haben wir nicht gefahndet, da diese temperaturempfindliche Substanz jedenfalls besser auf anderem Wege nach *Deluchat*[1]) dargestellt wird.

Behandelt man die m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) mit konz. Schwefelsäure, so nimmt sie zwei Molekeln Wasser auf und geht in die Isophtaloyl-di-essigsäure (X) über. Auf analogem Wege wird der Ester (XV) der letzteren Säure dargestellt. Die Isophtaloyl-di-essigsäure spaltet als beidseitige β-Ketonsäure — ähnlich der Benzoyl-essigsäure — leicht zwei Molekeln Kohlendioxyd ab und führt zu dem noch unbekannten m-Di-acetyl-benzol (XI). Dieses krystallisiert gut, lässt sich destillieren und ähnelt in seinen Eigenschaften dem Acetophenon sowie dem bereits bekannten p-Di-acetyl-benzol. Alle diese Körper sollen zu weiteren Synthesen Verwendung finden. Vorläufig wurde das m-Di-acetyl-benzol durch ein Di-phenylhydrazon (XIV), ein Di-oxim (XX) und ein Di-semicarbazon (XVIII) näher charakterisiert. Dieselben Derivate entstehen übrigens auch, wenn man Phenylhydrazin, Hydroxylamin oder Semicarbazid auf

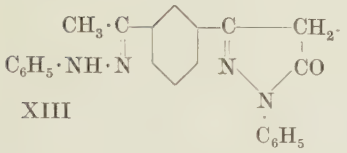
[1]) Ann. chim. [11] **1**, 180 (1934).

Isophtaloyl-di-essigsäure (X) einwirken lässt, indem sich in diesem Falle freiwillig Kohlendioxyd abspaltet.



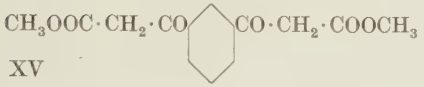
XI

XII

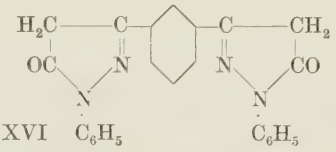


XIII

XIV



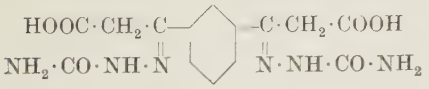
XV



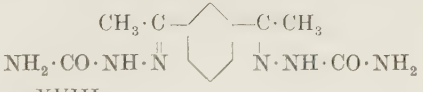
XVI

Der Reaktionsverlauf bei der Isophtaloyl-di-essigsäure (X) hängt von den Bedingungen ab. Mit alkoholischem Phenylhydrazin wird mindestens ein Carboxyl abgespalten. Bei 0° entsteht XII neben XIV, bei Zimmertemperatur wenig XIII (mit einem Pyrazolonring) neben vorwiegend XIV. Aus dem Ester der Isophtaloyl-di-essigsäure (XV) erhielten wir wegen der grösseren Haltbarkeit des veresterten Carboxyls mit Phenylhydrazin ein doppeltes Ringschlussprodukt, das m-Phenylen-3,3′-di-(phenyl-pyrazolon) XVI. Dieses entsteht auch aus m-Phenylen-di-propiolsäure-ester, in letzterem Falle unter Addition und Ringschluss. Mit freier m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) erhält man hingegen nur das stabile Phenylhydrazinsalz dieser Säure.

Semicarbazid gibt mit Isophtaloyl-di-essigsäure bei 0° unter Beibehaltung der Carboxylgruppen teilweise das einfache Di-semicarbazon XVII, daneben unter Kohlendioxydabspaltung das Di-semicarbazon des m-Di-acetyl-benzols XVIII. Letzteres entsteht ausschliesslich, wenn man bei Zimmertemperatur arbeitet. Ersteres (XVII) geht beim Erwärmen gleichfalls in Di-acetyl-benzol-di-semicarbazon (XVIII) über.



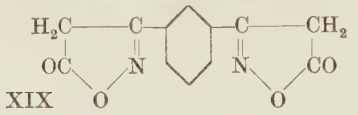
XVII



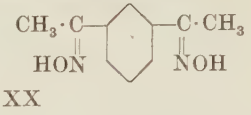
XVIII

Auch mit Hydroxylamin gibt die Isophtaloyl-di-essigsäure zwei Körper. Ein gewöhnliches Dioxim ist nicht fassbar; soweit die Carboxyle zunächst erhalten bleiben, schliesst sich beiderseits der

Ring zum m-Phenylen-3,3′-di-isoxazolon (XIX); soweit die Carboxyle abgespalten werden, bildet sich das Dioxim des m-Di-acetyl-benzols (XX). Bei 0° entsteht vorwiegend der erstere Körper, bei Zimmertemperatur vorwiegend der letztere.



XIX



XX

Experimenteller Teil.

Tetrabromid der m-Phenylen-di-acrylsäure (II).

Die Bromierung der freien m-Phenylen-di-acrylsäure wurde auf mehrere Arten ausgeführt.

a) In kalter Eisessig- oder Essigester-lösung bzw. Suspension. Letzteres Medium ist günstiger, weil man vor dem Verdunsten den Bromüberschuss mit etwas Bisulfit wegnehmen kann. Man erhält 60—70% Säure-tetrabromid als weisses Pulver vom Smp. 225—227°; der Bromgehalt stimmt annähernd.

b) Anreiben der Säure mit Brom gibt ein ähnliches Produkt, das aber noch Ausgangsmaterial enthält.

c) Bromierung des Natriumsalzes in wässriger Lösung bewirkt Ausfällung, die nur durch fortlaufenden Alkalizusatz zu verhindern ist und vorwiegend ölige Produkte gibt.

Das nach Methode a) erhaltene Säure-tetrabromid spaltet bei Versuchen zur Umkrystallisation und erst recht beim Umfällen aus Soda merkliche Mengen Bromwasserstoff ab, kann also nur durch Auswaschen z. B. mit Chloroform gereinigt werden.

Die Bromwasserstoffabspaltung zwecks Darstellung der Phenylen-di-propiolsäure muss (im Gegensatz zum Ester-tetrabromid) von vornherein mit einem grossen Überschuss von Natronlauge ausgeführt werden, nämlich durch Eintragen in kochende 20-proz. Natronlauge. Durch Fällung mit Säure erhält man 40% Phenylen-di-propiolsäure, die noch zu reinigen ist. Ihre Darstellung aus dem Ester-tetrabromid (vgl. unten) ist vorzuziehen und gibt bessere Reinausbeute.

Das Säure-tetrabromid ist in zwei Mol Natronlauge oder Soda löslich; beim Erwärmen dieser Lösung entsteht ein in Alkali unlösliches bromhaltiges destillierbares Öl, in welchem vielleicht ein Di-(brom-vinyl)-benzol vorliegt. Am besten erhält man es, wenn man die heisse alkoholische Lösung des Säure-tetrabromids langsam mit methylalkoholischem Kaliumhydroxyd versetzt.

Tetrabromid des m-Phenylen-di-acrylsäure-di-methylesters (III).

Die Bromierung wurde in Chloroform, Eisessig und Essigester durchgeführt und verläuft am besten in letzterem Lösungsmittel. Durch Belichtung wird die Ausbeute nicht erhöht; wesentlich ist, dass vor der Aufarbeitung das überschüssige Brom entfernt wird. Man schlämmt 50 g m-Phenylen-di-acrylsäure-ester in 250 cm³ Essigester auf, wobei teilweise Lösung erfolgt. Unter Umschütteln werden 70 g Brom (etwa 10% Überschuss) tropfenweise zugegeben, wobei unter gelinder Selbsterwärmung vollständige Lösung eintritt. Dann versetzt man im Scheidetrichter mit Wasser und schüttelt unter allmählichem Zusatz von technischer Bisulfitlösung (5 bis 10 cm³)

bis zur vollständigen Entfärbung. Von der abgetrennten Essigesterlösung werden auf dem Wasserbad 200 cm³ abdestilliert, worauf beim Erkalten das Tetrabromid auskrystallisiert. Es wird abgesaugt und mit etwas Alkohol gewaschen; Ausbeute 75—80% d. Th. Das Rohprodukt ist bereits recht rein (Smp. 141—143°), kann aber durch Umkrystallisieren aus der zehnfachen Menge heissen Alkohols noch weiter gereinigt werden; Smp. 146°.

4,737 mg Subst. gaben 6,33 mg AgBr

$C_{14}H_{14}O_4Br_4$ Ber. Br 56,48 Gef. Br 56,86%

Das Tetrabromid ist sehr leicht löslich in Chloroform, leicht löslich in Essigester und Benzol, ziemlich leicht in Eisessig, mässig in Alkohol, schwerlöslich in Benzin. Es ist (im Gegensatz zum Tetrabromid der freien Säure) gut krystallisiert und leicht zu reinigen, da die Bromatome etwas stabiler gebunden sind und beim Umkrystallisieren kaum Bromwasserstoff abgespalten wird.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem Ester-tetrabromid.

Diese Versuche bezweckten, die Zwischenprodukte kennen zu lernen und eine möglichst gute Ausbeute an m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) zu erzielen. Sie wurden teils mit Pyridin, teils mit Kaliumhydroxyd ausgeführt.

Einwirkung von Pyridin: Das Ester-tetrabromid (III) gibt bei direktem Erwärmen mit Pyridin ein braunes Öl. Milder verläuft die Reaktion in alkoholischer Verdünnung. 10 g Tetrabromid wurden in 30 cm³ Alkohol mit 10 cm³ Pyridin drei Stunden unter Rückfluss gekocht, in verdünnte Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Der mit Salzsäure und Kaliumbicarbonatlösung gewaschene und getrocknete Äther hinterliess 5,4 g eines gelblichen Öles, aus dem sich in drei Monaten 1,25 g Krystalle abschieden. Sie wurden auf Ton von anhaftendem Öl befreit und zeigten, aus Alkohol umgelöst, den konstanten Smp. 87°. Nach der Analyse liegt der Di-methylester der m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (V) vor.

3,306 mg Subst. gaben 5,020 mg CO_2 und 0,922 mg H_2O

0,1538 g Subst. gaben 0,1447 g AgBr

$C_{14}H_{12}O_4Br_2$ Ber. C 41,59 H 3,00 Br 39,60%

Gef. „ 41,41 „ 3,19 „ 38,90%

Leicht löslich in Benzol, Chloroform und heissem Alkohol, mässig in Äther. Wässrige Natronlauge wirkt kaum ein, wohl aber alkoholisches Kaliumhydroxyd. So wurde das aus 40 g Ester-tetrabromid nach obigem Verfahren gewonnene Rohöl (26,8 g) in 150 cm³ Alkohol zwei Stunden mit 4 Mol Kaliumhydroxyd gekocht; das aus der eingeengten Lösung abgeschiedene Salz gab in Wasser beim Ansäuern 5,5—6 g Phenylen-di-propiolsäure entsprechend 35—40% d. Th.

Einwirkung von Alkalien. Durch grössere Serienversuche wurde festgestellt, dass die Überführung des Ester-tetrabromids (III) in m-Phenylen-di-propiolsäure (IV) am besten verläuft, wenn man in Alkohol und zwar anfangs in grosser Verdünnung bzw. mit geringer Alkalikonzentration arbeitet. Dabei werden die ersten beiden Molekeln Kaliumhydroxyd nach Art einer Titration fast

momentan verbraucht, zwei weitere langsamer; die letzten beiden treten nur bei Alkaliüberschuss in Reaktion[1]). In den letzten beiden Phasen zeigt sich neben der Esterverseifung und der Vervollständigung der Bromwasserstoffabspaltung noch eine gewisse Kohlendioxydentwicklung, die auf das intermediäre Entstehen der leicht decarboxylierbaren m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (VI) zurückzuführen ist[2]). Soweit aber die Bromwasserstoff-Abspaltung der Verseifung vorausgeht und Phenylen-di-propiolsäure-ester und weiter Phenylen-di-propiolsäure entsteht, bleibt das Carboxyl unter diesen Bedingungen erhalten.

m-Phenylen-di-propiolsäure (IV).

Die beste Ausbeute (50—55% d. Th.) erhält man folgendermassen: 50 g Ester-tetrabromid (III) werden in 500 bis 750 cm³ kochendem Alkohol gelöst und am Rückfluss unter Rühren zwei Mol alkoholisches Kaliumhydroxyd (9,9 g KOH) so rasch zugegeben, als der sofortige Verbrauch durch die Entfärbung von zugesetztem Phenolphtalein angezeigt wird. Das reichlich ausgeschiedene Kaliumbromid wird nun zur Vermeidung des Stossens abfiltriert.

Darauf setzt man innerhalb drei bis fünf Stunden langsam weitere vier Mol alkoholisches Kaliumhydroxyd (19,8 g KOH) zu und destilliert schliesslich den Alkohol bis auf 50 cm³ ab. Man saugt nun das ausgeschiedene Gemisch von Kaliumbromid mit dem Di-kaliumsalz der Phenylen-di-propiolsäure scharf ab. Die Mutterlauge gibt beim Einengen auf 10—20 cm³ einen weiteren Anteil Salzgemisch. (Beim vollständigen Eindampfen und Ansäuern entsteht eine grössere Menge Öl, das aus einer bromhaltigen Säure besteht und nach Reinigung mit Äther und Verkochen mit Alkali noch etwas unreine Phenylen-di-propiolsäure neben unbekannten Produkten ergibt).

Das Salzgemisch (Krystallisation I und II) wird in der zehnfachen Menge heissen Wassers gelöst. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fällt ein Gemisch von freier Säure und ihrem Kaliumsalz von wechselnder Zusammensetzung aus (bei 180° teilweises Sintern, bei 250—280° Schmelzen). Um salzfreie Säure zu erhalten, löst man das Gemisch nochmals in der 20-fachen Menge heissen Wassers und versetzt mit überschüssiger verdünnter Salzsäure, worauf beim Erkalten die m-Phenylen-di-propiolsäure in langen verfilzten Nadeln vom Smp. 199—200° ausfällt.

Die Trennung des Säure-Salz-Gemisches kann auch durch Auskochen mit Alkohol erfolgen, da die Säure hierin leicht, das

[1]) Kinetische Messung in der handschriftlichen Diss. *A. Staub*, S. 69, Basel 1937.

[2]) Vgl. die Bildung von Brom-styrol aus Brom-zimtsäure: *Glaser*, A. **154**, 146 (1870); *Barisch*, J. pr. [2] **20**, 180 (1879).

Salz nicht löslich ist. Zur Verwandlung in Isophtaloyl-di-essigsäure (Anlagerung von Wasser durch konz. Schwefelsäure) ist auch das ungetrennte Gemisch verwendbar.

Die reine m-Phenylen-di-propiolsäure ist schwerlöslich in Äther, Petroläther, Xylol und Chloroform, mässig löslich in Eisessig und Essigester, sehr leicht in Alkohol und Methanol. In heissem Wasser ist sie ziemlich leicht löslich (1 : 10), in kaltem Wasser, namentlich bei Gegenwart von überschüssiger Mineralsäure, sehr schwerlöslich. Zum Umkrystallisieren eignet sich Wasser oder verdünnter Alkohol[1]), aus denen die Säure in haardünnen langen Nadeln krystallisiert. In ganz reinem Zustand schmilzt sie bei 209°.

5,035 mg Subst. gaben 12,373 mg CO_2 und 1,355 mg H_2O

$C_{12}H_6O_4$ Ber. C 67,29 H 2,80%
Gef. „ 67,03 „ 3,01%

Di-methyl-ester: 3 g Säure werden mit 25 cm³ Methylalkohol und 3 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Minuten gekocht; beim Erkalten krystallisieren 2,5 g Ester, der Rest wird mit Wasser gefällt. Ausbeute 90%. Aus Alkohol Smp. 93°.

4,537 mg Subst. gaben 11,505 mg CO_2 und 1,710 mg H_2O

$C_{14}H_{10}O_4$ Ber. C 69,43 H 4,13%
Gef. „ 69,16 „ 4,22%

Der analog bereitete Di-äthyl-ester schmilzt bei 56°.

Die Reaktion der Phenylen-di-propiolsäure und ihres Esters mit Phenylhydrazin ist weiter unten beschrieben.

Zwischenprodukte bei der Darstellung der m-Phenylen-di-propiolsäure: m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (VI) *und Phenylen-1-propiol-säure-3-monobrom-acrylsäure* (VII).

100 g Ester-tetrabromid (III) wurden nach obigem Rezept zur Darstellung von Phenylen-di-propiolsäure mit Alkali behandelt, aber die ausgeschiedenen Salze stufenweise abfiltriert und untersucht.

a) Nach Zusatz von 2 Mol Alkali ist nur Kaliumbromid ausgeschieden.

b) Nach dessen Entfernung gaben 2 weitere Mol Kaliumhydroxyd mit folgendem Abdestillieren auf etwa ein Drittel einen neuen Salzniederschlag, der neben Kaliumbromid zwei organische Kaliumsalze enthielt. Er wurde in heissem Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure fraktioniert gefällt. Zuerst fielen 4,1 g m-Phenylen-di-(monobrom-acrylsäure) (VI) vermischt mit ihrem Kaliumsalz aus. Letzteres lässt sich durch kaltes Wasser ausziehen und gleichfalls als Säure fällen. Kurze Nädelchen aus Alkohol, Smp. 215°.

5,030 mg Subst. gaben 7,043 mg CO_2 und 0,873 mg H_2O
5,647 mg Subst. gaben 5,655 mg AgBr

$C_{12}H_8O_4Br_2$ Ber. C 38,30 H 2,14 Br 42,51%
Gef. „ 38,19 „ 1,94 „ 42,61%

Durch weiteres Fällen mit Salzsäure werden noch 1,6 g Phenylen-di-propiolsäure (neben ihrem Kaliumsalz) enthalten.

c) Nach Zusatz der letzten beiden Mol Kaliumhydroxyd zur Reaktionslösung wurde auf 250 cm³ abdestilliert und die ausgeschiedenen Salze nach Lösen in Wasser mit Säure gefällt: 7,2 g m-Phenylen-di-propiolsäure und ihr Salz.

[1]) Aus Alkohol-Wasser 1 : 1 krystallisiert die Säure bei 0° in würfelähnlichen Krystallen, die Wasser enthalten.

d) Das Filtrat gab nach mehrtägigem Stehen 3,7 g lange Nadeln eines Kaliumsalzes, das in Wasser spielend löslich ist und beim Fällen mit Salzsäure Phenylen-1-propiolsäure-3-monobrom-acrylsäure (VII) gab. Das erhaltene Dihydrat besteht aus Blättchen vom Smp. 67°.

5,363 mg Subst. gaben 8,489 mg CO_2 und 1,827 mg H_2O
4,959 mg Subst. gaben 2,854 mg AgBr
$C_{12}H_7O_4Br$, 2 H_2O Ber. C 43,50 H 3,35 Br 24,14%
Gef. „ 43,17 „ 3,81 „ 24,49%

Beim Erwärmen auf dem Wasserbad bildet sich unter vorübergehendem Schmelzen die wasserfreie Säure vom Smp. 161°, die aus abs. Alkohol in Nädelchen krystallisiert und auch analysiert wurde.

Isophtaloyl-di-essigsäure (X).

5 g m-Phenylen-di-propiolsäure[1]) werden bei Zimmertemperatur in 75 cm³ konz. Schwefelsäure eingerührt und 12 Stunden bzw. über Nacht stehen gelassen. Man giesst in die 10-fache Menge Eiswasser, worauf sich eine Trübung und dann ein pulvriger Niederschlag abscheidet, der nach Absaugen und Trocknen auf Ton bei etwa 110° schmilzt. Ausbeute 75% der Theorie. Die Reinigung ist schwierig und für präparative Zwecke nicht nötig, kann aber durch vorsichtiges Umfällen aus eiskalter verdünnter Sodalösung und Trocknen im Exsikkator bewerkstelligt werden. Smp. 116° unter Kohlendioxydentwicklung.

4,655 mg Subst. gaben 9,879 mg CO_2 und 1,804 mg H_2O
$C_{12}H_{10}O_6$ Ber. C 57,60 H 4,00%
Gef. „ 57,88 „ 4,34%

Die trockene Säure kann kurze Zeit auf dem Wasserbad ohne Veränderung erwärmt werden, feuchte oder gelöste Präparate verlieren hingegen leicht Kohlendioxyd. In Wasser, worin die Säure mässig löslich ist, beginnt diese Abspaltung bei 60°, in Alkohol, worin sie leicht löslich ist, schon bei 45°. In Eisessig und Essigester ist sie mässig, in Äther schwer löslich, in Chloroform und Benzol unlöslich. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisen(III)chlorid eine dunkelviolette Färbung.

Die Säure kann — ebenso wie Benzoyl-essigsäure — nicht lange aufbewahrt werden. Nach wenigen Tagen weist die Analyse auf teilweise Decarboxylierung hin; nach mehreren Wochen wird sie ölig und geht in m-Di-acetyl-benzol über.

Di-methyl-ester. Eine direkte Veresterung durch Methanol und Säure gelingt wegen der leichten Abspaltung von Kohlendioxyd auch bei sorgfältiger Kühlung nur schlecht, die Darstellung erfolgt daher zweckmässig durch Hydratisierung des m-Phenylen-di-propiolsäure-esters. 1,5 g des letzteren Esters werden bei — 10° in 25 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen. Die Lösung und Wasseranlagerung erfolgt hier viel schneller als bei der freien Säure. Nach vierstündigem

[1]) Es kann auch die Mischung der Säure mit ihrem Kaliumsalz verwendet werden, wie sie bei der Darstellung zunächst erhalten wird.

Stehen bei — 5° wird auf Eis gegossen und das ausfallende Öl mit Äther ausgezogen. Der mit Kaliumbicarbonat entsäuerte und mit Natriumsulfat getrocknete Äther hinterlässt ein bald krystallinisch erstarrendes Öl; Ausbeute 1,3 g oder 78%. Durch wiederholtes Umlösen aus wenig Essigester erhält man Nadeln vom Smp. 68°.

4,726 mg Subst. gaben 10,530 mg CO_2 und 2,081 mg H_2O

$C_{14}H_{14}O_6$ Ber. C 60,43 H 5,07%

Gef. „ 60,77 „ 4,93%

Sehr leicht löslich in Benzol und Chloroform, leicht in Alkohol, Äther und Essigester. Löslich in Soda oder Natronlauge unter Enolisierung, durch Säure wieder fällbar. Eisen(III)chlorid färbt die alkoholische Lösung violett.

Einwirkung von Ketonreagentien auf Isophtaloyl-di-essigsäure und m-Phenylen-di-propiolsäure bzw. ihre Ester.

1. Phenylhydrazin.

Mit freier Isophtaloyl-di-essigsäure. 0,8 g dieser Säure wurden in 12 cm³ Alkohol gelöst und nach Kühlung auf 0° mit 0,6 g Phenylhydrazin in wenig gekühltem Alkohol versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei 0° lassen sich 0,2 g Di-phenylhydrazon der m-Acetyl-benzoyl-essigsäure (XII) rasch absaugen. Gelbliche Krystalle aus Toluol; Smp. 210°. Mässig löslich in Alkohol, löslich in verdünnter Sodalösung und in konz. Salzsäure.

$C_{23}H_{22}O_2N_4$ Ber. N 14,51 Gef. N 14,73%

Wenn sich das Filtrat auf Zimmertemperatur erwärmt, scheiden sich unter Kohlendioxydentwicklung 0,3 g Di-phenylhydrazon des m-Di-acetyl-benzols (XIV) als gelber Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Alkohol bei 115° schmilzt und mit dem direkt aus m-Di-acetyl-benzol dargestellten Produkt identisch ist.

Führt man die Reaktion von vornherein bei Zimmertemperatur aus, so krystallisieren sofort 10% Phenylhydrazon des 3-(m-Acetyl-phenyl)-1-phenyl-pyrazolons (XIII). Weisse Blättchen aus Alkohol; Smp. 230—232° (Zersetzung). Unlöslich in verdünnter Soda, dagegen in warmer verdünnter Natronlauge sowie kalter konz. Salzsäure löslich.

$C_{23}H_{20}ON_4$ Ber. N 15,22 Gef. 15,04%

Das Filtrat entwickelt bald Kohlendioxyd und scheidet 60% des Di-acetyl-benzol-derivates (XIV) vom Smp. 115° aus.

$C_{22}H_{22}N_4$ Ber. N 16,37 Gef. N 16,02%

Mit Isophtaloyl-di-essigester. 0,1 g Dimethyl-ester und die gleiche Menge Phenylhydrazin wurden in Alkohol einige Minuten gekocht. Das ausfallende m-Phenylen-3,3′-di-(phenyl-pyrazolon) (XVI) vom Smp. 263° wurde durch Umfällen aus Natronlauge und Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt und mit dem unten beschriebenen Produkt identifiziert.

Mit m-Phenylen-di-propiolsäure. Die alkoholische Lösung gibt mit Phenylhydrazin unter Selbsterwärmung das Di-phenylhydrazinsalz. Aus Alkohol Smp. 166°.

$C_{24}H_{22}O_4N_4$ Ber. C 66,98 H 5,12 N 13,02%
Gef. „ 67,35 „ 5,55 „ 13,35%

Mit m-Phenylen-di-propiolsäure-ester. Der Methylester gibt mit der gleichen Menge Phenylhydrazin beim Erwärmen auf dem Wasserbad unter Alkohol-abspaltung m-Phenylen-3,3′-di-(phenyl-pyrazolon) (XVI). Reinigung siehe oben, Smp. 263° (ohne Zersetzung). Schwerlöslich in Alkohol, unlöslich in Benzol; aus Natronlauge unverändert fällbar.

$C_{24}H_{18}O_2N_4$ Ber. C 73,10 H 4,60%
Gef. „ 72,99 „ 4,73%

2. Semicarbazid.

0,5 g Isophtaloyl-di-essigsäure in 7 cm³ Alkohol werden mit einer Semicarbazidlösung (aus 0,4 g Chlorhydrat) 12 Stunden bei 0° stehen gelassen. Man erhält 0,65 g eines weissen Pulvers, das durch Verreiben mit Sodalösung in zwei Komponenten zerlegt wird.

Aus der Sodalösung lassen sich mit Säure 0,2 g Di-semicarbazon der Isophtaloyl-di-essigsäure (XVII) fällen, Smp. 232°, Analyse. Geht beim Erwärmen mit Lösungsmitteln unter Kohlendioxydverlust in das Di-semicarbazon des m-Di-acetyl-benzols (XVIII) über; Smp. 240°. Die Analyse bestätigte die Formel.

Der in Soda unlösliche Anteil erweist sich als identisch mit letzterem Körper. Dieses Di-semicarbazon des Di-acetyl-benzols entsteht als einziges Produkt, wenn man den ganzen Versuch bei Zimmertemperatur vornimmt.

3. Hydroxylamin.

0,5 g Isophtaloyl-di-essigsäure werden in 5 cm³ Alkohol gelöst und bei 0° mit 0,5 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 5 cm³ Alkohol versetzt. Nach einstündigem Stehen bei 0° wird mit 10 Tropfen 10-proz. Salzsäure versetzt und teilweise eingedunstet, wobei 0,15 g m-Phenylen-3,3′-di-isoxazolon (XIX) krystallisieren. Sie werden durch Waschen mit warmem Alkohol gereinigt. Der Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 190°, langsam erhitzt tritt erst bei etwa 230° Verkohlung ein. Leicht löslich in Soda, durch Salzsäure fällbar; gibt mit Eisen(III)chlorid in Alkohol eine dunkle schmutzige Färbung. Beides ist charakteristisch für Isoxazolone.

$C_{12}H_8O_4N_2$ Ber. C 59,01 H 3,28 N 11,48%
Gef. „ 58,75 „ 3,63 „ 11,13%

Aus der Mutterlauge erhält man bei vollständigem Eindunsten 0,2 g Di-oxim des m-Di-acetyl-benzols (XX), das sich vom vorgenannten Körper durch Unlöslichkeit in Soda unterscheidet, aber in Natronlauge löslich ist. Nach Umlösen aus Alkohol zeigt

es den Smp. 204° und wurde mit dem aus Di-acetyl-benzol direkt erhaltenen Di-oxim identifiziert. — Führt man den ganzen Versuch bei Zimmertemperatur aus, so verschiebt sich die Ausbeute noch mehr zugunsten des letzteren Körpers.

m-Di-acetyl-benzol (XI).

Da die Decarboxylierung der Isophtaloyl-di-essigsäure in Gegenwart von Säure besonders glatt verläuft, erwärmt man 1 g dieser Säure mit 40 cm³ 10-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad, bis die Gasentwicklung beendet ist. Beim Kühlen auf — 10° krystallisiert das m-Di-acetyl-benzol in weissen dünnen Nadeln; Ausbeute 0,45 bis 0,5 g oder 70—77% der Theorie. Das Di-acetyl-benzol ist spielend löslich in Benzol, Chloroform, Eisessig und Essigester. Zum Umkrystallisieren eignen sich Äther und Alkohol. Mässig löslich in Petroläther; gut löslich in heissem Wasser, schwer löslich in kaltem. Aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert zeigt es den konstanten Smp. 32°. Es ist unzersetzt destillierbar.

4,755 mg Subst. gaben 12,917 mg CO_2 und 2,753 mg H_2O

$C_{10}H_{10}O_2$ Ber. C 74,07 H 6,17%
Gef. „ 74,00 „ 6,48%

Das Di-phenylhydrazon (XIV) entsteht beim Erwärmen mit alkoholischem Phenylhydrazin. Gelbe Nädelchen vom Smp. 115° aus Alkohol, leicht zersetzlich.

$C_{22}H_{22}N_4$ Ber. N 16,37 Gef. N 16,05%

Das Di-semicarbazon (XVIII) ist ein weisses Pulver vom Smp. 238—240°, löslich in konz. Salzsäure.

$C_{12}H_{16}O_2N_6$ Ber. C 52,17 H 5,80 N 30,43%
Gef. „ 51,94 „ 5,99 „ 30,79%

Die schwer verbrennliche Substanz gibt nur in Gegenwart von Kaliumchlorat richtige Stickstoffwerte.

Das Di-oxim (XX) wird mit alkoholischem Hydroxylaminchlorhydrat bereitet und bildet weisse Nädelchen vom Smp. 204° aus Alkohol.

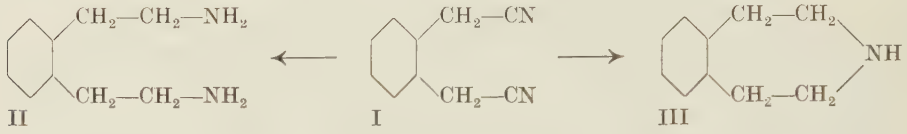
$C_{10}H_{12}O_2N_2$ Ber. C 62,50 H 6,25 N 14,58%
Gef. „ 62,78 „ 6,34 „ 14,32%

m-Acetyl-zimtsäure (IX).

Wenn man die Reaktionsfolge Phenylen-di-propiolsäure, Isophtaloyl-di-essigsäure, m-Di-acetyl-benzol mit nicht umkrystallisiertem Ausgangsmaterial vornimmt, so erhält man neben dem letztgenannten Produkt eine kleine Menge m-Acetyl-zimtsäure, die aus der durch eine geringe Nebenreaktion gebildeten Phenylen-1-propiolsäure-3-acrylsäure (VIII) entstanden sein muss. Diese Acetyl-zimtsäure krystallisiert vor dem Di-acetyl-benzol und lässt sich durch Umfällen aus Soda und Umkrystallisieren aus Alkohol reinigen. Weisse Nädelchen vom Smp. 128°.

$C_{11}H_{10}O_3$ Ber. C 69,47 H 5,26%
Gef. „ 69,18 „ 5,18%

Im III. Teil[1]) wird die Hochdruckhydrierung von o-Phenylen-di-acetonitril (I) beschrieben. Neben o-Phenylen-di-äthylamin (II) wurde der 7-gliedrige Ring des Benzo-hexamethylen-imins (III) erhalten.



II I III

[1]) Die ausführliche Beschreibung der Versuche findet sich in Helv. **18**, 1389—1390 (1935), Helv. **20**, 925 (1937).

Curriculum vitae.

Ich, *Alfred Staub*, von Basel, wurde am 9. August 1911 geboren als Sohn des Adolf Staub, Bahnangestellter von Basel, und seiner Gattin Adele, geb. Allenbach.

Nach Absolvierung der Primar- und Realschule erwarb ich im Frühjahr 1930 an der damaligen Oberen Realschule in Basel die Matura. Ich immatrikulierte mich hierauf an der Universität Basel und begann mein Chemiestudium an der Anstalt für anorganische Chemie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter. Nach Bestehen des Vorexamens in anorganischer und analytischer Chemie erlernte ich an der Anstalt für organische Chemie unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. H. Rupe die präparativen Methoden der organischen Chemie, um im Frühjahr 1934 meine Vorstudien durch Ablegen des Vorexamens in organischer Chemie zu beschliessen.

Im Sommersemester 1934 begann ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. P. Ruggli die vorliegende Arbeit, die ich im Frühjahr 1936 zum Abschluss brachte. Seit Dezember 1935 war ich als Assistent bei Herrn Prof. Ruggli tätig, auf dessen Veranlassung ich im Anschluss an meine Doktorarbeit eine Untersuchung auf dem Gebiete des Phenanthrens durchführte.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren: Bernoulli, Buchner, Bürki, Edlbacher, Erlenmeyer, Fichter, Fischer, Häberlin, Hagenbach, Janner, Reinhard, Ruggli, Rupe, Wehrli und Zickendraht. Meine Teilexamina bestand ich in Mineralogie, Physik und physikalischer Chemie.

Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. P. Ruggli möchte ich für die vielen wertvollen Ratschläge während meiner Doktorarbeit und besonders für die allseitige Förderung und wohlwollende Unterstützung während meiner Assistentenzeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Basel, Juni 1937.